

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Professor Dr. med. H. J. Dengler
Professor Dr. med. H. G. Lasch

**Untersuchungen
zur Pharmakokinetik
des AMPICILLINS**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Siegfried Träger
aus Liebauthal (Kreis Falkenau)

Gießen 1973

**Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen**

**Direktoren: Professor Dr. med. H. J. Dengler
Professor Dr. med. H. G. Lasch**

**Untersuchungen
zur Pharmakokinetik
des AMPICILLINS**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen**

**vorgelegt von
Siegfried Träger
aus Liebauthal (Kreis Falkenau)**

Gießen 1973



Dekan: Professor Dr. Hj. Staudinger
Referent: Professor Dr. H. J. Dengler
Korreferent: Professor Dr. H. H. Wellhöner

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Einleitung und Fragestellung	4
II Experimenteller Teil	11
1. Serumspiegeluntersuchung	11
a) Auswahl der Probanden und Technik	11
b) Serum- und Harnspiegelbestimmung	12
c) Rechnerische Auswertung	13
III Ergebnisse der eigenen Untersuchung	15
1. Serum- und Harnspiegeluntersuchung	15
2. Gewebsspiegeluntersuchung	19
IV Allgemeine Diskussion	20
V Spezielle Diskussion	23
1. Serumspiegel	23
2. Halbwertszeit	24
3. Verteilungsvolumen	25
4. Renale Elimination	26
VI Zusammenfassung	27
VII Tabellen, Kurven	29 - 38
VIII Literaturverzeichnis	39

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

"Bei allen Chemotherapeutica, die zur Infektionsbekämpfung verwendet werden, ist es von wesentlicher Bedeutung, daß ihre Konzentration an jenem Ort eine wirksame Höhe erreicht, an dem sich die zu bekämpfenden Erreger befinden" (Lindner et al.). Um dieses Ziel zu erreichen, wurde in der Klinik bisher bevorzugt die intravenöse Applikation mittels Dauertropfinfusion gewählt. Dabei werden durch die gleichmäßige Zufuhr eines Stoffes pro Zeiteinheit gleichmäßige Spiegel erreicht. Für Penicillin und dessen Abkömmlinge wird neuerdings auch die i.v.-Kurzinjektion als Intervalltherapie eingesetzt (Simon C.). Dadurch soll ein rasches Anfluten der Substanz, hohe Serum- und Gewebsspiegel und damit eine optimale antibakterielle Konzentration erreicht werden.

Ziel der vorgelegten Untersuchung ist es, das Verhalten von Blut- und Gewebsspiegel, die Elimination sowie das Verteilungsvolumen und die Halbwertszeit nach einer Kurzinjektion von 5 Gramm AMPICILLIN (Binotal) innerhalb von 5 Minuten zu ermitteln und zu prüfen, wie lange bakterizid bzw. bakteriostatisch wirksame Konzentrationen nachweisbar sind.

AMPICILLIN ist ein halbsynthetisches Penicillin mit der chemischen Bezeichnung Alpha-amino-benzyl-Penicillin. Es ist säurestabil und wirkt bakterizid. Sein Wirkungsoptimum liegt bei pH 5,5. AMPICILLIN wird bei oraler Gabe gut, aber relativ langsam resorbiert. Serummaxima stellen sich nach peroraler Gabe nach 1 1/2 bis 2 Stunden ein. Die Eiweißbindung beträgt bei 37 Grad C lediglich 10 bis 15 Prozent. Der größte Teil der Substanz liegt demnach in freier Form vor (Scholtan-Schmidt). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 1 bis 1 1/2 Stunden (Hubmann).

Die Ausscheidung des Präparates erfolgt überwiegend durch die Nieren, daneben über Galle und Faeces. Bei Gaben von 250 mg oral wurden Urin-Konzentrationen zwischen 150 und 1000 mcg/ml, bei Gaben von 1000 mg zwischen 550 und 2500 mcg/ml gemessen. Naumann stellte fest, daß nach peroraler Gabe von 1000 mg Ampicillin in den ersten 6 Stunden nach Applikation 24,2 Prozent der zugeführten Dosis durch den Urin ausgeschieden waren, nach 24 Stunden waren es 28,5 % der zugeführten Menge.

Auf Grund ihres großen Wirkungsspektrums, ihrer kaum ins Gewicht fallenden Toxizität und ihrer guten Verträglichkeit werden aus dem Angebot der Antibiotika die Penicilline immer noch bevorzugt eingesetzt. Da sie den für die Bakterienzelle obligaten Einbau von Muraminsäurepeptiden in die Zellwand verhindern, schädigen sie die menschliche Zelle nicht, können aber gerade auf Grund ihres spezifischen Angriffsortes nur auf die wachsende Bakterienzelle einwirken. Prinzipiell können Penicilline dank ihrer Wirkung auf die Mureinsynthese der Zellwand sowohl grampositive als auch gramnegative Erreger angreifen, da die Strukturunterschiede zwischen beiden Erregerarten in erster Linie in der Quantität der in den Wandschichten enthaltenen Mureinsäurepeptiden besteht (Fehrmann).

Hohe und extrem hohe Dosen atoxischer Penicilline, wie etwa das Na-Penicillin-G, werden schon seit geraumer Zeit empfohlen und eingesetzt (Hitzenberger-Spitzky). Begründet wird die hohe Dosierung mit der Zunahme penicillinasebildender Staphylokokken. Crone-Münzebrock und Nabert-Bock argumentieren folgendermaßen: "Da das Enzym

Penicillinase adaptiv gebildet wird, läßt sich durch Erhöhung der Dosierung die Resistenz in Abhängigkeit von der Keimzahl bis zu einem gewissen Grad überspielen". Diese Autoren geben gleichzeitig zu bedenken, daß eine zu hohe Keimzahl zur Inaktivierung des Penicillins führen kann. Eine hochdosierte Ampicillin-Therapie wird empfohlen bei Enterokokken-Endokarditis, -Meningitis und Osteomyelitis sowie bei Typhus-Rezidiven und Meningitis durch Haemophilus influenzae (Walter-Heilmeyer). Stille verabreichte pro Tag 10 bis 12 g AMPICILLIN intravenöse bei Patienten mit Cholangitis und erreichte damit bei einer Infusionsdauer von 3 bis 5 Stunden Spiegel zwischen 70 und 175 mcg/ml. Blutspiegel von mehr als 74 mcg/ml wurden allerdings nur bei gleichzeitiger Gabe von Probenecid gemessen. Auch Carbenicillin, ein ebenfalls halbsynthetisches Penicillin, wurde bereits in extrem hohen Dosierungen zwischen 12 und 40 g pro Tag mittels 24-Stunden-Dauertropfinfusion verabreicht, wobei Blutspiegel zwischen 290 und 755 mcg/ml gemessen wurden (Kierfeld-Kierfeld).

Bei entsprechend geringer Dosierung halten sich auch die Blutspiegel auf einem niedrigen Niveau. Ross et al. verabreichte Kindern 25 mg AMPICILLIN pro kg Körpergewicht intramuskulär. Sie bestimmten in der ersten Stunde Spiegel von durchschnittlich 14,4 mcg/ml, in der zweiten Stunde 13,7 mcg/ml, nach 4 Stunden 4,1 und nach 6 Stunden 1,1 mcg/ml. Nach oraler Gabe der gleichen Menge ergaben sich nach 1 Stunde durchschnittliche Werte von 1,7 mcg/ml, nach 2 Stunden 2,1 mcg/ml, nach 4 Stunden 0,6 und nach 6 Stunden 0,11 mcg/ml. Hinsichtlich der Blutspiegelhöhe zeigte sich hier ein deutlicher Vorteil der parenteralen Applikation gegenüber der

peroralen. Brumfitt gab 500 mg AMPICILLIN sowohl oral als auch intramuskulär. Bei i.m.-Applikation ermittelte er nach einer Stunde Serumspegel von 12,5 mcg/ml, nach 2 Stunden 7,2 mcg/ml, nach 4 Stunden 2,1 und nach 6 Stunden 1,0mcg/ml. Auch hier erbrachten orale Gaben nicht die gleichen Spiegel wie parenterale, denn in gleichen Abständen gemessen kam es nur zu Spiegeln von 2,2 mcg/ml, 3,6 mcg/ml, 0,78 und 0,19 mcg/ml. Naumann erreichte bei 10 Probanden, denen er 250 mg AMPICILLIN oral gab, nach 2 Stunden einen mittleren Serumwert von 1,24 mcg/ml, nach 4 Stunden einen mittleren Wert von 0,43 und nach 6 Stunden einen mittleren Wert von 0,13 mcg/ml. Wurden 1000 mg einmalig oral verabreicht, so kamen bei 10 Probanden mittlere Serumwerte von 4,11 mcg/ml nach 2 Stunden, 1,93 mcg/ml nach 4 Stunden und 0,59 mcg/ml nach 6 Stunden zustande. An Hand dieser Versuche zeigt sich, daß eine lineare Abhängigkeit zwischen der Höhe der Dosierung und der resultierenden Blutspiegel besteht. Bestätigt wurde außerdem die Zunahme der Serumspegel durch Hemmung der AMPICILLIN-Ausscheidung mittels Probenecid. Während nach 1000 mg des Präparates und einer zusätzlichen Gabe von 0,5 g Probenecid nach 1 Stunde ein Serumwert von 4,95 mcg/ml erreicht wurde, betrug die Konzentration nach 2 Stunden bereits 7,13 mcg/ml, nach 4 Stunden noch 6,3 mcg/ml und war nach 6 Stunden auf 3,42 mcg/ml abgesunken.

Auswirkungen auf die Serumspegel von AMPICILLIN sind auch bei eingeschränkter Nierenfunktion zu erwarten. Höffler et al. fanden bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min, denen sie 1 g Binotal i.v. verabreichten, nach 12 Stunden noch Spiegel von 25 mcg/ml. Zugleich warnen die Autoren davor, bei einer derartigen

Kreatinin-Clearance mehr als 3 g AMPICILLIN pro Tag zu verabreichen, da prinzipiell mit neurotoxischen Nebenwirkungen gerechnet werden müsse. Ist die Nierenfunktion selbst auf ein Drittel bis auf Viertel der Norm eingeschränkt, wird AMPICILLIN noch nahezu wie bei Nierengesunden ausgeschieden. Erst bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min sinkt die AMPICILLIN-Clearance stark ab (Höffler et al.). Sollen pro Tag 3 bis 6 g AMPICILLIN verabreicht werden, so erfordern nach Hubmann diese noch keineswegs maximalen Dosen beim Vorliegen einer Niereninsuffizienz eine Reduzierung und eine Verlängerung der Applikationsintervalle, auch wenn toxische Nebenwirkungen bislang nicht bekannt seien.

Hinsichtlich der minimalen Hemmkonzentration (MIC) von AMPICILLIN müssen zwei Gruppen von Keimen mit unterschiedlicher Empfindlichkeit berücksichtigt werden. Hochempfindliche Keime werden bereits durch 0,01 bis 1,0 mcg/ml AMPICILLIN in vitro gehemmt, wofür Serumwerte in Höhe von 1 bis 2 mcg/ml ausreichen sollen (Walter-Heilmeyer). Enterokokken und gramnegative Keime erfordern höhere Werte. Rolinson bestimmte die MIC von AMPICILLIN auf Agar und ermittelte Werte, die je nach Keimart zwischen mehr als 250,0 mcg/ml (*Ps. pyocoeanea*) und 0,01 mcg/ml (*Str. pyogenes*) liegen. Zu den Keimen, die durch niedrige Konzentrationen zwischen 0,01 und 1,0 mcg/ml gehemmt werden, gehören *Staph. aureus*, *Diplococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae*. Für *Streptococcus faecalis* (Enterokokken) waren bereits Min. Hemmkonzentrationen zwischen 1,25 und 5,0 mcg/ml notwendig. Auch mehrere Stämme von *E. coli* wurden in ihrer Vermehrung erst bei 5,0 mcg/ gehemmt. Unter Salmonellen fanden sich Stämme, die bereits bei 0,25 mcg/ml ansprachen (*Salm. typhi*-

murium), währenddessen andere erst bei 5,0 mcg/ml Hemmung zeigten.

Naumann unterscheidet zwischen einer MIC sowie einer partiellen und totalen Bakterizidie. Als MIC wird von ihm jene Wirkstoffkonzentration in mcg/ml angegeben, die im letzten Röhrchen ohne sichtbares Wachstum nach 18-stündigem Bebrüten vorliegt. Alle nicht getrübten Röhrchen wurden zur Feststellung eines möglichen Bakterizidie-Effektes nach 18 Stunden mit genormter Öse auf feste Nährböden ausgestrichen und nach weiteren 24 Stunden Inkubation im Vergleich zum Ausstrich der Wirkstoff-freien Kontrolle abgelesen. Waren diese Subkulturen steril, so wurde die Konzentration des entsprechenden Ausgangsröhrchens als "totale Bakterizidie" bewertet. Bei nur stark reduziertem Wachstum von 1 bis 10 Kolonien wurde eine "partielle Bakterizidie" protokolliert. Auf diese Weise ermittelte er u.a. bei verschiedenen Stämmen von *E.coli* voneinander abweichende Werte. Der Stamm 177 zeigte eine MIC gegenüber AMPICILLIN bei 12,5 mcg/ml, während partielle und totale Bakterizidie erst bei einer Konzentration von 25,0 mcg/ml eintrat. Als noch wirksam erwies sich AMPICILLIN in der gleichen Versuchsreihe gegenüber *N. meningitis* mit Min. Hemmkonzentrationen zwischen 0,024 und 0,049 mcg/ml. Bei *B.proteus* lagen bei 23 von 30 geprüften Stämmen die Min. Hemmkonzentrationen zwischen 1,56 und 3,123 mcg/ml, die, wie oben gezeigt wurde, auch in vivo erreichbar sind. Unterschiede zwischen MIC, totaler und partieller Bakterizidie wurden auch bei hämolysierenden Streptokokken gefunden. Für den Stamm 895 Sa. betrug die MIC 0,024 mcg/ml, die partielle Bakterizidie wurde bei 0,049 mcg/ml und

die totale Bakterizidie bei 0,098 mcg/ml erreicht. Die MIC gegenüber 24 Salmonellen-Stämmen bewegte sich zwischen 3,123 und 0,39 mcg/ml. Für Staphylokokken ohne Penicillinase-Bildung liegen die Min. Hemmwerte zwischen 0,024 und 0,098 mcg/ml.

Der klinische Anwendungsbereich von AMPICILLIN erstreckt sich sowohl auf grampositive, als auch gramnegative Keime (Rolinson, Sutherland, Naumann, Barber, Anderson, Auhagen). Die Substanz wird angewandt zur Bekämpfung von Infektionen der harnbildenden und harnableitenden Organe (Brumfitt, Naumann), des Respirationstraktes (Grant, Walter-Heilmeyer), des Magen-Darm-Traktes (Ross, Trafford), der Gallenwege (Stille, Crone-Münzebrock) und bei Salmonellen. Sie wird außerdem eingesetzt bei schweren Infekten wie Meningitiden durch gramnegative Keime (Stille), bei akuten und subakuten Endokarditiden und Sepsisfällen (Wirth) sowie bei Keuchhustenerkrankungen (Simon). Verglichen mit Penicillin G ist AMPICILLIN über zehnmal aktiver gegen gramnegative Keime (Rolinson, Walter-Heilmeyer), gegen grampositive Keime jedoch geringer wirksam als Penicillin G (Auhagen). Die bereits erwähnte Methode, durch Dosiserhöhung einen Teil der als resistent geltenden Keime zu bekämpfen, findet ihre Grenzen in einer totalen Resistenz durch Penicillinase-Bildung. Die Resistenzentwicklung von *E. coli* beruht nach Rolinson auf der Zerstörung des Antibiotikums durch Penicillinase. Gleiches gilt für *Pr. vulgaris* und *A. aerogenes*. Trafford et al. fanden in drei Fällen von Proteusinfektionen eine Resistenz, die selbst mit AMPICILLIN-Konzentrationen von 250 mcg/ml nicht zu überwinden war. Anderson berichtet ebenfalls von einer

völligen Resistenz bei Pseudomonas. Die benutzten Stämme wurden selbst bei Konzentrationen von 100 mcg/ml nicht gehemmt.

II. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Serumspiegeluntersuchung:

a) Auswahl der Probanden und Technik: Für die vorliegende Untersuchung wurden 18 Probanden aus dem Krankengut der Medizinischen Poliklinik Gießen ausgewählt. Keiner der Probanden litt an einer Niereninsuffizienz, die Kreatininwerte lagen zwischen 0,7 und 1,2 mg%. Keiner von ihnen war im Laufe des stationären Aufenthaltes mit Antibiotika behandelt worden. Ein Proband (St.) war kardial dekompensiert und wies Oedeme auf. Das Alter der Probanden lag zwischen 20 und 75 Jahren, der Proband mit dem geringsten Gewicht wog 49, der mit dem höchsten Gewicht 93 Kilogramm.

Von den 18 Probanden konnten nur 16 in die Mittelwertsberechnung der Serumspiegeluntersuchungen und aller davon abgeleiteten Untersuchungen einbezogen werden, da bei einer Probandin (Scha.) die Blutentnahme aus technischen Gründen in der ersten halben Stunde nicht möglich war, so daß bei ihr auf weitere Blutentnahmen verzichtet wurde. Bei dem Probanden St. wichen die 240-Minuten- sowie die 360-Minuten-Werte so stark vom Mittelwert der anderen Probanden ab, daß seine gesamten Werte nicht in die Mittelwertsberechnung aufgenommen wurden. Der Proband St. wird jeweils gesondert aufgeführt. Für die Untersuchung der kumulativen Ausscheidung fielen die drei Probanden Wi., Rol. und Maa. aus, da mit ihnen aus verschiedenen Gründen die Kooperation während der Urin-Sammelzeiten nicht gelang.

Auf die Aufnahme des Probanden St. in die Mittelwertsberechnung mußte auch hier verzichtet werden, da seine Werte zu stark von den übrigen Werten abwichen. Von den 18 Probanden waren 12 männlich und 6 weiblich. Sie beteiligten sich alle freiwillig an der Untersuchung. Bei zwei Probanden kam es während der Infusion zu Erbrechen, das jedoch ohne Übelkeitsgefühl einherging.

Das verabreichte AMPICILLIN-Präparat, das die Firma Bayer zur Verfügung stellte, wurde in 20 ml aqua bidestillata gelöst und innerhalb von 5 Minuten intravasal verabreicht. Die Verabreichung und anschließenden Blutentnahme erfolgte durch eine Braunüle, die in die Cubitalvene eines Armes gelegt worden war. Vor der AMPICILLIN-Gabe wurde Blut für eine Leerwert-Kontrolle entnommen, die weiteren Blutentnahmen von jeweils 10 ml erfolgten am Ende der Infusion und dann im Abstand von 10, 20, 30, 45, 60, 120, 240 und 360 Minuten von Infusionsbeginn an gerechnet.

Der Urin wurde vom Beginn der Infusion an über einen Zeitraum von 8 Stunden in 2-stündlichen Fraktionen gesammelt. Das Serum wurde durch Zentrifugieren gewonnen und sofort tiefgefroren. Der Urin wurde jeweils mengenmäßig erfaßt und danach von jeder Fraktion 10 ml eingefroren.

b) Serum- und Harnspiegelbestimmung: Die Bestimmung des AMPICILLIN's in Serum und Harn übernahm das mikrobiologische Forschungslabor der Firma Bayer. Sie erfolgte nach der Technik des Plattendiffusionstestes mit dem Teststamm ATCC 6633.

Dabei wird über eine doppelt geschliffene Glasplatte eine 2 mm dicke Agarschicht gleichmäßig verteilt. In den festen Agar werden Löcher gestanzt, die mit 0,1 ml Serum oder Urin gefüllt werden. Die Agarplatte wird anschließend unter einer sterilen

Glasplatte 16 Stunden bei 37 Grad C bebrütet. Zu Beginn der Bestimmung wird das Serum auf seine antibakterielle Eigenaktivität geprüft und eine Verdünnungsreihe hergestellt. Der Urin wird mit einem Phosphatpuffer (pH 6) verdünnt. Die Durchmesser der Hemmhöfe werden gemessen und in einem halblogarithmischen System gegen eine homologe Standardreihe unter Berücksichtigung der Verdünnung ausgewertet.

c) Rechnerische Auswertung: Die den Einzelversuch kennzeichnenden Wertpaare Zeit/ Konzentration wurden zusammen mit anderen Daten der Probanden auf eine Lochkarte übertragen. Durch nichtlineare Regression wurden die Koeffizienten und Exponenten der Gleichungen $C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$ und $C(t) = C_0 + e^{k_2 t}$ ermittelt. (Für die Berechnungen danken wir Herrn Prof. Dr. P. Koeppe, Berlin, Strahlenklinik und -Institut am Klinikum Steglitz, FU). Der ersten Formel liegt die Vorstellung zugrunde, daß sich die verabreichte Substanz in ein zentrales und ein peripheres Kompartiment des Körpers verteilt (offenes 2-Kompartiment-Modell). Die zweite Formel repräsentiert die rechnerische Vorstellung des 1-Kompartiment-Modells. Der Initiale Serumspiegel errechnet sich nach der Formel $a = F_0^\infty \times \beta$ für das 2-Kompartiment-Modell und $a = F_0^\infty \times k_2$ für das 1-Kompartiment-Modell. F_0^∞ ist zusammengesetzt aus F_0^n und F_n^∞ (= Restfläche). F_0^∞ entspricht der von der Blutspiegelkurve und dem Achsenkreuz umschlossenen Fläche von $t = 0$ bis $t = \infty$, F_0^n = die von der Blutspiegelkurve und dem Achsenkreuz umschlossene Fläche von $t = 0$ bis $t =$ Zeitpunkt der letzten Blutspiegelbestimmung. F_0^n wurde nach der Trapezsummenformel nach einem für den Tisch-Computer P 201 erstellten Programm errechnet, F_n^∞ nach der Formel $F_n = C_n / \beta$, bzw. C_n / k_2 , wobei C_n den

letzten gemessenen Blutspiegelwert darstellt. Das absolute Verteilungsvolumen V ergab sich aus dem Quotienten Dosis/Initialer Serumspiegel a , das relative Verteilungsvolumen aus absolutem Verteilungsvolumen/kg Körpergewicht. Die Halbwertszeit $t_{0,5}$ ergab sich aus $\ln 2/B$, bzw. $\ln 2/k_2$. Die Renale Clearance des AMPICILLIN errechnete sich aus A_u^t $(0-360)F_0^{360}$, wobei A_u^t $(0-360)$ die kumulative im Urin ausgeschiedene Menge des zugeführten Präparates von $t = 0$ bis $t = 360$ Minuten darstellt. Aus der Summierung der einzelnen Urinfraktionen ergab sich die Kumulative Ausscheidung für die Zeit von 0 bis 480 Minuten. Zu allen gefundenen Werten wurden die Mittelwerte ($\bar{x}$), die Streuung (s) und die Streuung der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$) errechnet.

2. Gewebsspiegeluntersuchung: Weiterhin sollte geprüft werden, wie sich unter gleichen Applikationsbedingungen die Konzentration von AMPICILLIN in Gewebe verhält. Von der Überlegung ausgehend, daß AMPICILLIN häufig bei Infekten der harnbildenden Organe eingesetzt wird, wurde für diese Untersuchung Nierengewebe gewählt. Um diese Untersuchung zu ermöglichen, sagte die Urologische Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik ihre Unterstützung zu.

Untersucht wurden 13 Patienten (11 männliche und 2 weibliche), die sich einer Nierenoperation unterziehen mußten. Die Patienten waren zwischen 33 und 73 Jahre alt und wogen zwischen 53 und 110 kg. In den meisten Fällen war wegen bösartiger Veränderung des Nierengewebes oder schwerer Destruktion der Nieren bei Nephrolithiasis eine einseitige Nephrektomie notwendig, in leichteren Fällen von Nephrolithiasis genügte eine Teilresektion. Ein Patient, der wegen chroni-

scher Glomerulonephritis bereits seit einem Jahr im Dialyse-Programm der Medizinischen Universitätsklinik war, wurde bilateral nephrektomiert.

Bei 12 Patienten wurde Gewebe aus noch gesunden Bereichen der Niere, bei 4 Patienten noch zusätzlich Proben aus kranken Gewebsabschnitten (Hypernephrome) entnommen. Bei dem Patienten mit chronischer Glomerulonephritis fand sich nur geschrumpftes Nierengewebe. Die Niere eines Patienten wurde vor der Gewebsentnahme mit NaCl-Lösung gespült und anschließend mit Kontrastmittel perfundiert.

Der Zeitpunkt, zu dem jeweils die Nierengefäße unterbunden wurden, richtete sich nach den Verhältnissen im Operationsfeld. Aus diesem Grunde konnten keine festen Zeiten für die Gefäßunterbindung vorgegeben oder eingehalten werden.

Die Bestimmung der AMPICILLIN-Konzentration pro Gramm Nierengewebe erfolgte wiederum durch die Firma Bayer.

III. ERGEBNISSE DER EIGENEN UNTERSUCHUNG

1. Serum- und Harnspiegeluntersuchung: Die an Hand eigener Experimente durch Verabreichung des Antibiotikums AMPICILLIN gewonnenen und berechneten Werte wurden in den Tabellen 1 bis 5 zusammengefaßt. Neben den Codes der Probanden wurden Geschlecht und Alter sowie das Gewicht angegeben. Die Tabelle 1 enthält die Werte der Blutspiegelbestimmung. In die Tabellen 2 und 2a sind die Koeffizienten und Exponenten der bereits genannten Exponentialsumme aus zwei Termen aufgenommen. Die Tabellen 3 und 4 enthalten die daraus abgeleiteten Größen für das 2-, bzw. das 1-Kompartiment-Modell wie Initialer Serumspegel, absolutes und relatives Verteilungsvolumen, Halbwertszeit, Renale Clearance, die Ge-

schwindigkeitskonstanten B bzw. die Eliminationskonstante k_2 , die Fläche F_0^∞ und die Summen der Kumulativen Ausscheidung von 0 bis 360 und von 0 bis 480 Minuten. Tabelle 5 enthält die Einzelergebnisse der Kumulativen Ausscheidung von 0 bis 480 Minuten.

Wie sich die in mcg/ml gemessenen Serumkonzentrationen von AMPICILLIN während einer 6-stündigen Beobachtungszeit verhalten, beschreibt die Tabelle 1. In diese Tabelle wurden 16 der 18 Probanden aufgenommen. Die Gründe für die Einschränkung wurden bereits im Kapitel "Experimenteller Teil" dargelegt. Nach Beendigung der Infusion, 5 Minuten nach Infusionsbeginn, erreichte die Serumkonzentration der 16 Probanden einen mittleren Wert von $321,56 \pm 79,30$ mcg/ml. Dieser Wert fiel 10 Minuten nach Infusionsbeginn auf $230,62 \pm 65,05$ mcg/ml ab, 20 Minuten danach auf $173,75 \pm 55,69$, nach 30 Minuten auf $130,21 \pm 38,69$, nach 45 Minuten auf $92,12 \pm 26,88$, nach 60 Minuten auf $70,5 \pm 19,92$, nach 120 Minuten auf $26,56 \pm 10,46$ und nach 240 Minuten auf $7,27 \pm 4,33$ mcg/ml ab. Bei der Messung nach 360 Minuten waren noch $2,44 \pm 2,19$ mcg/ml nachweisbar. Während 60 Minuten nach Verabreichung der Substanz nur noch 21,7 % der 5-Minuten-Konzentration gemessen werden konnte, war nach 360 Minuten noch 35,7 % der 60-Minuten-Konzentration vorhanden.

Die Tabelle 2 enthält die beiden sich aus der Regression ergebenden Koeffizienten A und B sowie die beiden dazugehörigen Exponenten α und β . α und β sind hybride Geschwindigkeitskonstanten mit der Dimension min^{-1} . In diese Tabelle wurden die Probanden Ad., Wa. und Wi. nicht in die Mittelwertberechnung einbezogen, da ihre Werte für A um mehr als 3s vom Mittelwert der übrigen Probanden abweichen.

Ihre Werte wurden in Tabelle 2a zusammengefaßt.

Das Ergebnis der Regressionsanalyse nach dem 2-Kompartiment-Modell zeigt die Tabelle 3, nach dem 1-Kompartiment-Modell die Tabelle 4. Der Initiale Serumspiegel ist in mcg/ml angegeben, die Geschwindigkeitskonstante β , bzw. die Eliminationskonstante k_2 in Minuten⁻¹. Daraus ergeben sich das absolute Verteilungsvolumen in Liter, das relative Verteilungsvolumen in Liter/kg Körpergewicht sowie die Halbwertszeit in Minuten. In den beiden Tabellen sind ebenfalls die Gesamtflächen F_0^{∞} unter den Regressionskurven angegeben. Zusätzlich wurde die kumulative Ausscheidung von 0 bis 360 Minuten in Gramm (A_u^t 0-360) und von 0 bis 480 Minuten (A_u^t 0-480) sowie die Renale Clearance aufgeführt. Während in die Ergebnisse dieser Tabelle, die sich aus Blutspiegelmessungen herleiten (Initialer Serumspiegel, Verteilungsvolumen, Halbwertszeit) die Werte von 16 der 18 Probanden eingingen, wurden in die Berechnung der kumulativen Ausscheidung nur 14 der 18 Probanden aufgenommen, da von 3 Probanden - wie bereits angeführt - die Urinwerte nicht vollständig vorhanden sind. In die Berechnung der Renalen Clearance konnten nur 13 Probanden aufgenommen werden. Der Proband St. wurde ebenfalls wieder aus allen Berechnungen herausgenommen.

Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen kam es nach einer Verabreichung von 5 Gramm AMPICILLIN und unter Zugrundelegung eines 2-Kompartiment-Modells zu einem mittleren Initialen Serumspiegel von $200,70 \pm 50,02$ mcg/ml. Der Initiale Serumspiegel, berechnet nach dem 1-Kompartiment-Modell, betrug $196,69 \pm 58,72$ mcg/ml. Daraus ableiten ließ sich ein absolutes Verteilungsvolumen von 26,66 bzw. 27,38 Liter. Das relative Verteilungsvolumen belief sich

auf durchschnittlich rund 0,41 bzw. 0,42 Liter/kg Körpergewicht. Mit Hilfe der Geschwindigkeitskonstanten β bzw. der Eliminationskonstanten k_2 konnte für die vorliegende Probanden-Gruppe eine durchschnittliche Halbwertszeit von $51,24 \pm 14,61$ bzw. $51,53 \pm 9,37$ Minuten ermittelt werden. Die Kumulative Ausscheidung innerhalb von 0 bis 360 Minuten betrug für die hier berücksichtigten Probanden durchschnittlich $3,012 \pm 0,481$ Gramm, das sind etwa 60,2 % der zugeführten Menge; für den Zeitraum von 0 bis 480 Minuten wurden $3,061 \pm 0,488$ Gramm, entsprechend 61,1 % der Gesamtdosis, ermittelt.

In der Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Kumulativen Ausscheidung von AMPICILLIN aufgeführt, die einem Zeitraum von 480 Minuten in jeweils 2-stündigen Abständen gemessen wurden. Die Probanden Wi., Ro. und Maa. konnten aus den bereits bekannten Gründen nicht in diese Tabelle aufgenommen werden. Für die Kumulative Ausscheidung des Probanden St. ist für alle Werte die Entfernung vom Mittelwert der übrigen 15 Probanden größer als $3s$, so daß von einer Aufnahme seiner Werte in die Mittelwertsberechnungen ebenfalls abgesehen wurde. Der Proband Wald konnte in die Mittelwertsberechnung der 0-240-Minuten-Werte nicht aufgenommen werden, weil er am Ende dieses Zeitraumes nicht urinieren konnte. Zusätzlich sind die aus den Krankenblättern entnommenen Werte für das Serum-Kreatinin (mg%) und die gesammelten Urinmengen (ml) aufgeführt. Die mittlere Urinmenge betrug innerhalb von 8 Stunden 631 ml. Im gleichen Zeitraum wurden durchschnittlich 3,061 Gramm, das sind etwa 61 % der zugeführten AMPICILLIN-Menge, über die Nieren ausgeschieden. In den ersten beiden Stunden betrug die Ausscheidung im

Mittel $2,390 \pm 0,445$ Gramm oder 47,8% der zugeführten Menge nach 4 Stunden $2,815 \pm 0,455$ Gramm oder 56,3 %, nach 6 Stunden 3,012 Gramm oder 60,2 % der verabreichten Dosis.

2. Gewebsspiegeluntersuchung: An einem weiteren Patientenkollektiv wurde untersucht, welche Konzentrationen nach einer ebenfalls schnell infundierten Menge von 5 Gramm AMPICILLIN in Nierengewebe zu erreichen sind. Wie bereits erläutert, konnten bei dieser Untersuchungsreihe keine festen Entnahmezeiten vorgegeben oder eingehalten werden. Aus Tabelle 6, die das Ergebnis der Untersuchung wiedergibt ist ersichtlich, daß Gewebe zwischen 10 und 103 Minuten nach Infusionsbeginn entnommen wurde. Insgesamt standen 13 Probanden zwischen 73 und 33 Jahren zur Verfügung. 12 der insgesamt 18 Gewebeproben stammten aus makroskopisch gesundem Nierengewebe, der Rest aus eindeutig pathologisch veränderten Gewebsabschnitten. Welche Erkrankungen vorlagen, ist der Tabelle ebenfalls zu entnehmen.

Bei 4 Probanden, deren Nierengefäße zwischen 10 und 12 Minuten nach Infusionsbeginn unterbunden wurden, konnten Gewebsspiegel zwischen 2,6 und 7,2 mcg/g gesundes Gewebe gemessen werden. Das Gewebe des Probanden Mei., mit 2,6 mcg/g der niedrigste Wert dieser Gruppe, war vor der Bestimmung mit NaCl-Lösung gespült und mit Kontrastmittel gefüllt worden. Die Gefäße von weiteren 6 Probanden wurden zwischen 21 und 49 Minuten ligiert. Hierbei kam es zu Spiegeln zwischen 10 und 112,5 mcg/g gesundes Gewebe. Bei zwei Probanden, deren Gewebe 52 und 65 Minuten nach Infusionsbeginn entnommen wurde, konnten Konzentrationen von 5,15 und 2,55 mcg/g gesundes Gewebe nachgewiesen werden. Das

erkrankte Gewebe (Hypernephrom), das 10 und 11 Minuten nach Drosselung der Blutzufuhr gewonnen wurde, zeigte Konzentrationen von 3,85 und 5,4 mcg/g. Von den beiden 27- und 28-Minuten-Proben (Hypernephrom) ergaben sich Werte von 10,3 und 4,15 mcg/g. Einem Patienten mit beidseitiger chronischer Glomerulonephritis wurde nur pathologisch verändertes Gewebe entnommen, zunächst 39, dann 103 Minuten nach Infusionsbeginn. Beide Proben wiesen einen AMPICILLIN-Spiegel von 6,55 mcg/g auf.

IV. ALLGEMEINE DISKUSSION

Pharmakokinetische Modelle: Den pharmakokinetischen Untersuchungen mit Penicillin und seinen Abkömmlingen wurde bisher überwiegend das 1-Kompartiment-Modell zugrunde gelegt. Es stellt sich jedoch die Frage, ob dieses einfache Modell wirklich adäquat ist. Die Regressionsanalyse der von uns gemessenen Blutspiegelverläufe zeigte, daß die gemessenen Kurven mit einer einfachen Exponential-Funktion häufig nur schlecht approximiert sind. Dies stimmt mit Untersuchungen von Simon C. überein, der darauf hinweist, daß die angeglichenen Kurven von dem wirklichen Blutspiegelverlauf erheblich abweichen, wenn die beiden "Eliminationsphasen" einer Substanz nicht berücksichtigt werden, wie dies bei der herkömmlichen Berechnung mit einem 1-Kompartiment-Modell geschieht.

In unserer Arbeit führten wir daher auch eine nicht-lineare Regression mit einer aus zwei Termen bestehenden Exponential-Summe durch, die z.T. bessere Anpassung erbrachte. Die für ein 2-Kompartiment-Modell ermittelte Kurve nähert sich in Abhängigkeit von Exponent α dem 1-Kompartiment-Modell, denn je größer der Exponent α wird, desto

schneller verliert das Glied $Ae^{-\alpha t}$ der Formel $C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$ an Gewicht. An zwei Beispielen, entnommen dem Probandenkollektiv dieser Untersuchung, läßt sich diese Beziehung belegen. Während der Exponent α des Probanden Gei. 0,0352 min^{-1} beträgt und die darauf basierende Kurve einen spät einsetzenden 2. Slope erkennen läßt, wurde für den Probanden Wa. ein α von 0,5898 min^{-1} ermittelt. Die Kurve dieses Probanden wird dadurch weitgehend vom zweiten Term der Gleichung bestimmt, nähert sich also einer einfachen Exponentialfunktion.

Aus den beiden auf den Seiten 36 und 37 abgebildeten Blutspiegelkurven der beiden Probanden Gei. und Wa. lassen sich die graphisch ausgedrückten Unterschiede zwischen einem 2-Kompartimentmodell und dem 1-Kompartiment-Modell sich nähernde Verhältnisse ablesen. Während der erste Slope der Kurve 1 erst spät in den zweiten Slope übergeht, zeigt die Kurve 2 einen deutlichen und früheren Übergang des ersten in den zweiten Slope. Kurve 1 gemonstriert die Verhältnisse, wie sie graphisch von einem 2-Kompartiment-Modell zu erwarten sind, während sich die Kurve 2 graphisch den Bedingungen eines 1-Kompartiment-Modells nähert. Trotz einer in der graphischen Darstellung sichtbaren Annäherung der Kurve 2 an den linearen Kurvenverlauf beim 1-Kompartiment-Modell, sind die beiden Konstanten β und k_2 - wie aus den beiden Tabellen 3 und 4 hervorgeht - jedoch von unterschiedlichem Wert. Während die Geschwindigkeitskonstante β dieser Kurve 0,0182 Minuten $^{-1}$ beträgt, wurden für k_2 nach dem 1-Kompartiment-Modell 0,01124 Minuten $^{-1}$ ermittelt. Dieser Unterschied dürfte auf der unterschiedlichen Methode der Approximation beruhen. Zum weiteren Vergleich befindet

sich auf Seite 38 eine vom Computer nach dem 1-Kompartiment-Modell gezeichnete Kurve.

Um die rechnerischen Unterschiede zwischen den beiden Modellen herauszuarbeiten, wurden alle Blutspiegel-Kurven sowohl nach dem 2-, als auch nach dem 1-Kompartiment-Modell ausgewertet. Dabei wurde für jede nach dem 2-Kompartiment-Modell gezeichnete Kurve die hybride Geschwindigkeitskonstante β und für jede nach dem 1-Kompartiment-Modell ermittelte Kurve die Eliminationskonstante k_2 errechnet. Da sich Initialer Serumspiegel, Verteilungsvolumen und Eliminationshalbwertszeit aus der Geschwindigkeitskonstanten β bzw. der Eliminationskonstanten k_2 ableiten, konnten die den beiden verschiedenen Modellen zugrunde liegenden Ergebnisse, wie schon an einem Beispiel gezeigt, verglichen werden. Wie aus den hierzu erstellten Tabellen 3 und 4 zu ersehen ist, zeigen die nach beiden Modellen für jeden Probanden gewonnenen Einzelergebnisse von Initialem Serumspiegel, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit deutliche Unterschiede, währenddessen die Mittelwerte kaum voneinander abweichen. So ergibt das Verteilungsvolumen nach dem 2-Kompartiment-Modell 27,38 Liter, nach dem 1-Kompartiment-Modell 26,66 Liter. Die mittlere Halbwertszeit beträgt nach dem 2-Kompartiment-Modell 51,24 Minuten, nach dem 1-Kompartiment-Modell 51,53 Minuten. Angesichts dieser Diskrepanz wurde mittels eines Korrelations-Programms die Korrelation der nach dem 2- und der nach dem 1-Kompartiment-Modell gewonnenen Geschwindigkeitskonstanten β und der Eliminationskonstanten k_2 berechnet. Ein Korrelationskoeffizient von 0,101 zeigte dabei eindeutig, daß keine Korrelation zwischen den beim selben Probanden nach beiden Modellen ermittel-

ten Einzelwerten bestehen.

V. SPEZIELLE DISKUSSION

1. Serumspiegel: Ziel jeder Antibiotika-Behandlung ist es, durch Zufuhr des Medikamentes Blut- und Gewebsspiegel zu erzeugen, die das Wachstum vorhandener Keime wirkungsvoll hemmen. Während in der Literatur im allgemeinen die Minimale Hemmkonzentration (MIC) als Kriterium für die Empfindlichkeit eines Keimes gegenüber dem Medikament gilt, unterscheidet Naumann - wie bereits erläutert - noch zwischen partieller und totaler Bakterizidie. Auf dieser Grundlage betrug beispielsweise die MIC von AMPICILLIN gegenüber einem E.coli-Stamm 12,5 mcg/ml, während partielle und totale Bakterizidie erst bei 25,0 mcg/ml zu beobachten waren. Zwischen 0,01 mcg/ml und 250 mcg/ml lagen die Minim.Hemm-konzentrationen von AMPICILLIN, die Rolinson ermittelte. Nähere Einzelheiten hierzu wurden bereits im Kapitel "Einleitung und Fragestellung" beschrieben. Hohe Blutspiegel, die auch weniger empfindliche Keime hemmen, lassen sich mit hohen Dosierungen erreichen. Stille infundierte 3 bis 5 Stunden lang 10 bis 12 Gramm AMPICILLIN und erreichte damit Spiegel bis 70 mcg/ml. Mit einem anderen halbsynthetischen Penicillin, Carbenicillin, wurden mit Tagesdosen von 12 bis 40 Gramm im Dauertropf Blutspiegel zwischen 290 und 755 mcg/ml gemessen. Langebartels erreichte bei einmaligen i.v.-Gaben von 5 Gramm Oxacillin und Carbenicillin Werte von durchschnittlich 375 bzw. 218 mcg/ml. Dabei wurden sogar Einzelwerte bis 530 bzw. 560 mcg/ml gemessen. Die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Serum-Werte zeigen, daß der mittlere 5-Minuten-Wert mit 321,56 mcg/ml, bezogen auf die Empfindlichkeit einiger Keime, hoch ist.

Der höchste Einzelwert belief sich auf 460 mcg/ml.

2. Halbwertszeit: Nach Walter und Heilmeyer ist im Vergleich zu anderen Penicillinen die Halbwertszeit des AMPICILLIN deutlich verzögert und liegt bei 60 bis 120 Minuten. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Höffler, der Halbwertszeiten zwischen 60 und 90 Minuten ermittelte. Verglichen damit zeigten die nierengesunden Probanden dieser Untersuchung die bemerkenswert niedrige Eliminationshalbwertszeit von durchschnittlich $51,24 \pm 14,61$ Minuten im 2-Kompartiment-Modell und $51,53 \pm 9,37$ Minuten im 1-Kompartiment-Modell. Diese Werte entsprechen denen von Reubi ermittelten Werten von 57 Minuten bei Nierengesunden. Die Serumhalbwertszeit hängt auch vom Reifegrad der renalen Funktion ab. Rohwedder und Wagner konnten nachweisen, daß sich die Elimination bei Neugeborenen mit dem Grad der Ausreifung des Tubulusapparates ändert. Ihre Untersuchungen machten deutlich, daß die Eliminationshalbwertszeiten nach i.v.-Gabe von AMPICILLIN bei Frühgeborenen und Neugeborenen zwei- bis dreimal größer ist als bei älteren Kindern. Simon H.I. fand bei Säuglingen im Alter zwischen 31 und 68 Tagen eine mittlere Halbwertszeit von 1,6 Stunden, bei 2 bis 7 Tagen alten Säuglingen betrug die Halbwertszeit sogar 4 Stunden. Von ähnlichen Ergebnissen berichtet Axline. Eine gegenüber dem Kollektiv deutlich verzögerte Halbwertszeit weist der Proband St. mit 94,95 bzw. 93,04 Minuten auf. Obgleich keine pathologische Erhöhung des Serum-Kreatinins vorlag, war bei ihm die renale Elimination eingeschränkt und die Renale Clearance belief sich auf 75,50 ml/min. Hier muß diskutiert werden, ob die verlängerte Halbwertszeit und die verzögerte renale Ausscheidung im Zusammenhang

mit der bestehenden Herzinsuffizienz und einer damit verbundenen verminderten Nierendurchblutung des Probanden gesehen werden können.

3. Verteilungsvolumen: Das Verteilungsvolumen ist eine fiktive Größe. Obgleich von Volumen gesprochen wird, besteht keine räumliche, sondern lediglich eine gedankliche Zuordnung eines bestimmten Volumens zum Organismus. Dieses "Volumen" ist durch den Quotienten Dosis/Initialer Serumspiegel definiert. Die Untersuchungen verschiedener Autoren, wie sich das Verteilungsvolumen in Abhängigkeit von der Dosis verhält, haben keine übereinstimmenden Ergebnisse gebracht. Während Smahel bei Erhöhung der i.v.-Dosis von Penicillin G eine Zunahme des relativen Verteilungsvolumens ermittelte, stellte Hitzenberger bei Dosiserhöhung eine Reduzierung dieses fiktiven Volumens fest. Simon C. fand bei seinen Untersuchungen keines dieser Ergebnisse bestätigt. Unterschiedliche Penicillin G-Dosen beeinflussten bei seinen Untersuchungen das Verteilungsvolumen nicht.

Das absolute Verteilungsvolumen von AMPICILLIN bei den hier untersuchten Probanden betrug 26,66 bzw. 27,38 Liter bei einem relativen Verteilungsvolumen von etwa 0,41 bzw. 0,42 Liter/kg Körpergewicht. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 64,6 kg entspricht dieses Volumen etwa 41 % des Körpergewichtes der Probanden. Bei Reubi betrug der Anteil des Verteilungsvolumens am Körpergewicht 39 %. Nach einer einmaligen Gabe von 5 Gramm Carbenicillin ermittelte Langebartels ausschließlich nach dem 1-Kompartement-Modell ein mittleres Verteilungsvolumen von 24,83 Liter bei einem relativen Verteilungsvolumen von 0,34 Liter/kg Körpergewicht oder entsprechend 30 % des mittleren Körper-

gewichtetes. Da der Extrazellulärraum kleiner als das für AMPICILLIN ermittelte Verteilungsvolumen ist, kann angenommen werden, daß die Substanz auch in die Zelle eindringt und sich dort verteilt oder daß eine Anreicherung in extracellulären Strukturen eintritt.

4. Renale Elimination: AMPICILLIN wird hauptsächlich über die Niere ausgeschieden, ein geringerer Teil über Galle und Faeces. Reubi konnte an Nierengesunden demonstrieren, daß der renale Anteil der Ausscheidung etwa 84 % betrug. Daß eine signifikante nichtrenale Ausscheidung vorliegen muß, konnte der Autor an Anurikern zeigen, deren Plasmaspiegel trotz fehlender Nierentätigkeit abfiel. Nicht untersucht wurde dabei, inwieweit das AMPICILLIN auch metabolischen Veränderungen unterworfen gewesen sein könnte. Experimente von Auhagen mit oralen Gaben von 1 Gramm AMPICILLIN ergaben, daß nach 6 Stunden 35 % der verabreichten Menge renal ausgeschieden war. Bei Naumann waren es 25 %. Hitzenberger und Spitzzy zeigten, daß bei "steigenden Penicillin-Spiegeln im Serum die renale Elimination relativ geringer wird, was sich in einem von der Dosis abhängigen Abfall der renalen Clearance-Werte äußert, daß dabei aber Eliminationskonstante und biologische Halbwertszeit eine beharrliche Konstanz aufweisen". Während bei einer Dosierung von 3 mg Penicillin pro Patient und Minute die Penicillin-Clearance 303 ml/min betrug, sank die Clearance bei einer Dosis von 60 mg pro Minute auf 98 ml/min.

In unserer Untersuchung betrug die mittlere AMPICILLIN-Clearance 231,99 ml/min. Ein ähnliches Ergebnis ermittelte Reubi mit 240 ml/min. Die eigenen Untersuchungen ergaben, daß nach 8 Stunden im Mittel 3,061 Gramm oder 61,2 % der

Gesamtdosis renal ausgeschieden war. Ähnliche Untersuchungen mit gleichen Dosen i.v. verabreichtem Oxacillin und Carbenicillin (Langebartels) erbrachten, daß von dem Oxacillin nach 8 Stunden 40 %, vom Carbenicillin nach 8 Stunden 58,2 % renal ausgeschieden waren. Verglichen mit Oxacillin ist die renale Elimination des AMPICILLIN's stärker ausgeprägt, während Ähnlichkeiten zur renalen Ausscheidung des Carbenicillins bestehen. Daraus läßt sich schlußfolgern, daß der renalen Elimination die überwiegende Aufgabe bei der Ausscheidung des AMPICILLIN's zukommt, was die Untersuchungen anderer Autoren bestätigt.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Einem Kollektiv von 18 Probanden wurde mittels einer 5-minütigen Kurzinfusion 5 Gramm AMPICILLIN verabreicht und danach Blutspiegelverlauf, Verteilung im Organismus und Elimination der Substanz beobachtet. Die Regressionsanalyse erfolgte unter Annahme sowohl eines 2-, als auch eines 1-Kompartiment-Modells. Während das durchschnittliche Maximum der Serumkonzentration mit $321,56 \pm 79,30$ mcg/ml 5 Minuten nach Infusionsbeginn erreicht wurde, betrug der rechnerisch ermittelte fiktive Initiale Serumspiegel $200,70 \pm 50,02$, bzw. $196,69 \pm 58,72$ mcg/ml. Innerhalb einer Stunde nach Versuchsbeginn sank der mittlere Serumspiegel auf $70,5 \pm 19,92$ mcg/ml ab. Nach 6 Stunden waren noch 2,44 mcg/ml meßbar, was durchaus noch als therapeutisch wirksame Konzentration betrachtet werden kann. Die durchschnittliche Halbwertszeit betrug $51,24 \pm 14,61$ bzw. $51,53 \pm 9,37$ Minuten, das mittlere absolute Verteilungsvolumen 26,66 bzw. 27,38 Liter, während sich das relative Verteilungsvolumen auf 0,41 bzw. 0,42 Liter/kg Körpergewicht belief. Im Zeitraum von 8 Stun-

den wurden 3,061 Gramm oder 61,2 % der Gesamtdosis renal ausgeschieden. Bereits nach zwei Stunden waren 47,8 % der zugeführten Menge eliminiert.

Neben der Serumspiegel-Bestimmung wurde eine Untersuchung von AMPICILLIN in Nierengewebe vorgenommen. Da die dabei gewonnenen Ergebnisse ohne statistische Relevanz sind, wurden sie bewußt nicht in die Diskussion aufgenommen, sondern als Einzelergebnisse der Arbeit tabellarisch hinzugefügt (Tabelle 6).

Patient	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	5 mcg/ml	10	20	30 (Minuten nach Infusionsbeginn)	45	60	120	240	360
1. Fr.	m	74	265	280	185	150	115	100	50,5	16,5	7,6
2. Pri.	w	55	250	190	160	135	105	91,5	40	17,5	8,0
3. Ad.	m	66	385	190	125	92,5	68	71	15	4,5	1,5
4. Wa.	m	68	265	140	115	92	65,5	53,5	22,5	7,45	3,45
5. Wi.	w	62	330	190	160	105	80	70	27,5	6,6	1,65
6. Schr.	w	52	460	345	275	205	135	94	28,5	4,3	1,05
7. Gei.	m	51	455	245	305	190	135	93	36	6,3	1,9
8. Pen.	m	49	305	200	135	105	75	60	23,5	7,0	2,6
9. Sti.	m	69	220	170	140	105	77,5	54	21	5,0	1,3
10. Wald.	m	68	295	175	130	105	72	52	22,5	4,95	1,55
11. Scha.	w	62	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12. Rol.	m	85	395	240	180	125	73	52	19,5	11,0	1,5
13. Br.	w	93	235	205	130	99	67	41,5	13,5	3,5	1,05
14. Leh.	m	63	215	185	120	85	56	48	14,5	2,7	0,84
15. Mi.	m	24	325	350	210	155	120	94	40,5	8,9	2,3
16. Ul.	m	53	350	325	200	145	115	65,5	21,5	3,95	0,91
17. Maa.	w	49	395	260	210	190	115	88	28,5	6,3	1,85
$\bar{x}$			321,56	230,62	173,75	130,21	92,12	70,50	26,56	7,27	2,44
s			79,30	65,03	55,69	38,69	26,88	19,92	10,46	4,33	2,19
s $\bar{x}$			19,82	16,25	13,92	9,67	6,72	4,98	2,61	1,08	0,54
18. St.	m	75	290	200	125	110	100	73,5	48	28,5	13,3

Tabelle 1: Serumspiegel (mcg/ml) nach einer Infusion von 5 Gramm AMPICILLIN innerhalb von 5 Minuten. Erläuterung der Tabelle in Abschnitt "Auswahl der Probanden und Technik".

	A		B	B
1. Fr.	205,8591	0,0389	118,9514	0,0077
2. Pr.	255,8422	0,2829	200,4449	0,0131
3. Ad.	-	-	-	-
4. Wa.	-	-	-	-
5. Wi.	-	-	-	-
6. Schr.	385,9090	0,0411	137,0321	0,0137
7. Gei.	284,8164	0,0352	143,1130	0,0122
8. Pen.	381,6791	0,1972	177,4957	0,0179
9. Sti.	162,5837	0,0416	83,1736	0,0115
10. Wald.	408,0768	0,3136	194,2504	0,0209
11. Scha.	-	-	-	-
12. Rol.	359,0049	0,0605	89,0800	0,0106
13. Br.	218,8126	0,0485	71,5154	0,0138
14. Leh.	188,8320	0,0585	83,4544	0,0136
15. Mü.	293,5293	0,0650	165,4181	0,0119
16. Ul.	284,4349	0,0625	182,7629	0,0174
17. Maa.	282,6259	0,0341	106,6900	0,0113
$\bar{x}$	285,5389	0,0984	134,8755	0,0135
s	79,5598	0,0984	46,0223	0,0034
$s_{\bar{x}}$	22,0659	0,0272	12,7643	0,0009
18. St.	492,6557	0,1819	130,0346	0,0073

Tabelle 2:

Koeffizienten und Exponenten der nach dem 2-Kompartiment-Modell ermittelten Kurvenverläufe. Die Probanden Ad., Wa. und Wi. wurden nicht in die Mittelwertsberechnung einbezogen, da ihre Werte für A mehr als 3s von dem ohne sie gefundenen Mittelwert entfernt sind.

	A		B	B
3. Ad.	1058,0022	0,3029	166,2118	0,0174
4. Wa.	2260,4133	0,5898	160,5778	0,0182
5. Wi.	1846,1572	0,5322	223,0204	0,0207
$\bar{x}$	1721,5241	0,4749	183,2700	0,0187
s	610,8176	0,1517	34,5398	0,0017
$s_{\bar{x}}$	352,6557	0,0876	19,9416	0,0009

Tabelle 2 a:

In dieser Tabelle sind die Koeffizienten und Exponenten der Probanden Ad., Wag. und Wi. aufgeführt.

Patient	Gewicht (kg)	β_{-1} (min)	a (mg/ml)	V (L)	V (L/kg)	t 0,5 (min)	A_u^t (gr) (0-480)	A_u^t (gr) (0-360)	Fe^0	Renale Clearance (ml/min)
1. Fr.R.	74	0,0077	158,56	31,53	0,42	90,02	3,143	3,048	20593,00	157,29
2. Pri.L.	55	0,0131	232,64	21,50	0,39	52,91	3,366	3,267	17759,45	190,50
3. Ad.W.	66	0,0174	200,18	24,98	0,36	39,84	3,238	3,206	11504,95	280,76
4. Wa.H.	68	0,0182	199,82	25,02	0,37	38,09	3,391	3,254	10979,35	301,58
5. Wi.E.	62	0,0207	274,44	18,22	0,29	33,49	-	-	13258,20	-
6. Schr.K.	52	0,0137	259,89	19,24	0,37	50,59	3,012	2,989	18970,65	158,19
7. Gei P.	51	0,0122	235,65	21,22	0,41	56,82	3,622	3,583	19315,75	187,00
8. Pen. A.	49	0,0179	220,50	22,67	0,46	38,72	3,999	3,980	12318,75	326,93
9. Sti. A.	69	0,0115	125,99	39,68	0,57	60,27	2,464	2,453	10956,05	226,22
10. Wald.F.	68	0,0209	234,41	21,33	0,31	33,17	3,448	3,417	11216,15	306,67
11. Scha.R.	-	-	-	-	-	-	2,514	2,459	-	-
12. Rol. H.	85	0,0106	142,98	34,97	0,41	65,39	2,253	2,231	13489,00	234,61
13. Br.G.	93	0,0138	132,27	37,80	0,40	50,23	2,826	2,801	9585,35	309,69
14. Leh.H.	63	0,0136	123,84	40,37	0,64	50,97	2,757	2,688	9106,15	145,58
15. Mü. H.	77	0,0119	222,01	22,52	0,29	58,25	2,823	2,795	18656,80	190,85
16. Ul. H.	53	0,0174	255,73	19,55	0,36	61,34	-	-	14697,15	-
17. Maa.K.	49	0,0113	192,33	26,00	0,53	-	-	-	17020,70	-
$\bar{x}$	64,6	0,0144	200,70	26,66	0,41	51,24	3,061	3,012	14339,21	231,99
s	13,1	0,0038	50,02	7,63	0,09	14,61	0,488	0,481	3825,03	65,71
$s_{\bar{x}}$	3,3	0,0009	12,50	1,90	0,02	3,65	0,130	0,128	956,25	18,22
8. St.W.	m	0,0073	147,39	33,92	0,44	94,95	1,576	1,387	20191,15	75,50

Tabelle 3: Ergebnisse der Regressionsanalyse unter Berücksichtigung eines 2-Kompartiment-Modells. Hybride Geschwindigkeitskonstante (β), Initialer Serumspiegel (a), Verteilungsvolumen (V), relatives Verteilungsvolumen (V_0), Halbwertszeit (t 0,5), Kumulative Ausscheidung (A_u^t), Fläche unter der Blutspiegelkurve (Fe^0), Renale Clearance (ml/min). Weitere Erläuterungen siehe Abschnitt "Rechnerische Auswertung".

Patient	Gewicht (kg)	k_2 (min^{-1})	a (mcg/ml)	V (L)	V (L/kg)	t 0,5 (min)	F _g
1. Fr. R.	m	74	0,01001	204,21	24,48	0,33	20401,24
2. Pri. L.	w	55	0,00932	167,82	29,80	0,54	18007,11
3. Ad. W.	m	66	0,01438	165,70	30,17	0,45	11523,06
4. Wa. H.	m	68	0,01124	124,72	40,09	0,58	11096,68
5. Wi. E.	w	62	0,01381	183,65	27,22	0,43	13297,97
6. Schr. K.	w	52	0,01705	323,19	15,47	0,29	18955,58
7. Gei. P.	m	51	0,01503	289,87	17,25	0,33	19286,41
8. Pen. A.	m	49	0,01257	155,62	32,13	0,65	12380,34
9. Sti. A.	m	69	0,01411	154,29	32,40	0,46	10935,13
10. Wald. F.	m	68	0,01388	156,20	32,01	0,47	11253,67
11. Scha. R.	w	-	-	-	-	-	-
12. Rol. H.	m	85	0,01383	186,09	26,87	0,31	13455,95
13. Br. G.	w	93	0,01503	143,97	34,73	0,37	95789,11
14. Leh. H.	m	63	0,01548	140,84	35,50	0,56	9098,66
15. Mi. H.	m	77	0,01378	256,72	19,48	0,25	18630,40
16. Ul. H.	m	53	0,01666	244,07	20,48	0,38	14650,31
17. Maa. K.	w	49	0,01473	250,15	20,00	0,40	16982,59
$\bar{x}$		64,6	0,0138	196,69	27,38	0,42	14345,88
s		13,1	0,0021	58,72	7,22	0,11	3802,29
s $\bar{x}$		3,3	0,0005	14,68	1,80	0,02	950,57
18. St. W.	m	76	0,00745	150,15	33,30	0,34	20154,48

Tabelle 4: Ergebnisse der Regressionsanalyse unter Berücksichtigung eines

1-Kompartiment-Modells. Eliminationskonstante (k_2), Initialer Serumspiegel (a), Verteilungsvolumen (V), relatives Verteilungsvolumen (V), Halbwertszeit (t 0,5), Fläche unter der Blutspiegelkurve (F_g). Die Werte für Kumulative Ausscheidung und Renale Clearance entsprechen den in Tab. 3 aufgeführten Werten.

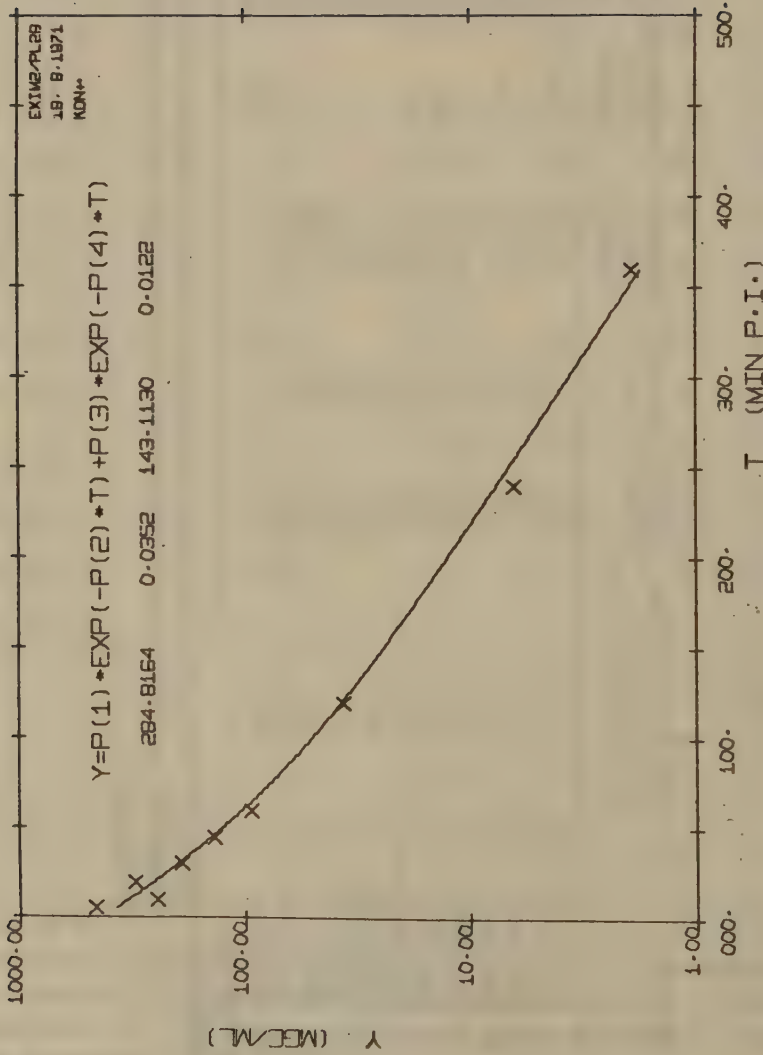
Patient	Kreatinin Urinmenge		Kumulative Ausscheidung (gr)			
	(mg%)	(ml)	(0,120)	(0-240)	(0-360)	(0-480)
1. Fr.R.	1,0	785	2,329	2,800	3,048	3,143
2. Pr.L.	0,9	330	2,016	2,898	3,267	3,366
3. Ad.W.	1,1	380	2,646	3,098	3,206	3,238
4. Wa.H.	0,8	335	2,550	2,949	3,254	3,391
5. Wi.E.	0,9	-	-	-	-	-
6. Schr.K.	0,7	810	2,400	2,918	2,989	3,012
7. Gei.P.	0,8	300	2,920	3,358	3,583	3,622
8. Pen.A.	1,1	760	3,354	3,845	3,980	3,999
9. St.A.	0,6	650	1,890	2,341	2,453	2,464
10. Wald.F.	0,7	555	2,829	-	3,417	3,448
11. Scha.R.	0,9	1040	2,040	2,404	2,459	2,514
12. Rol. H.	0,9	-	-	-	-	-
13. Br.G.	10	1030	1,882	2,150	2,231	2,253
14. Leh. H.	0,7	565	2,397	2,712	2,801	2,826
15. Mü. H.	1,2	810	1,834	2,418	2,688	2,757
16. Ul. H.	0,7	485	2,376	2,705	2,795	2,823
17. Maa.K.	0,9	-	-	-	-	-
$\bar{x}$		631	2,390	2,815	3,012	3,061
s		250	0,445	0,455	0,481	0,488
$s_{\bar{x}}$		67	0,119	0,126	0,128	0,130
18. St.W.	0,9	1000	0,700	1,171	1,387	1,576

Tabelle 5:

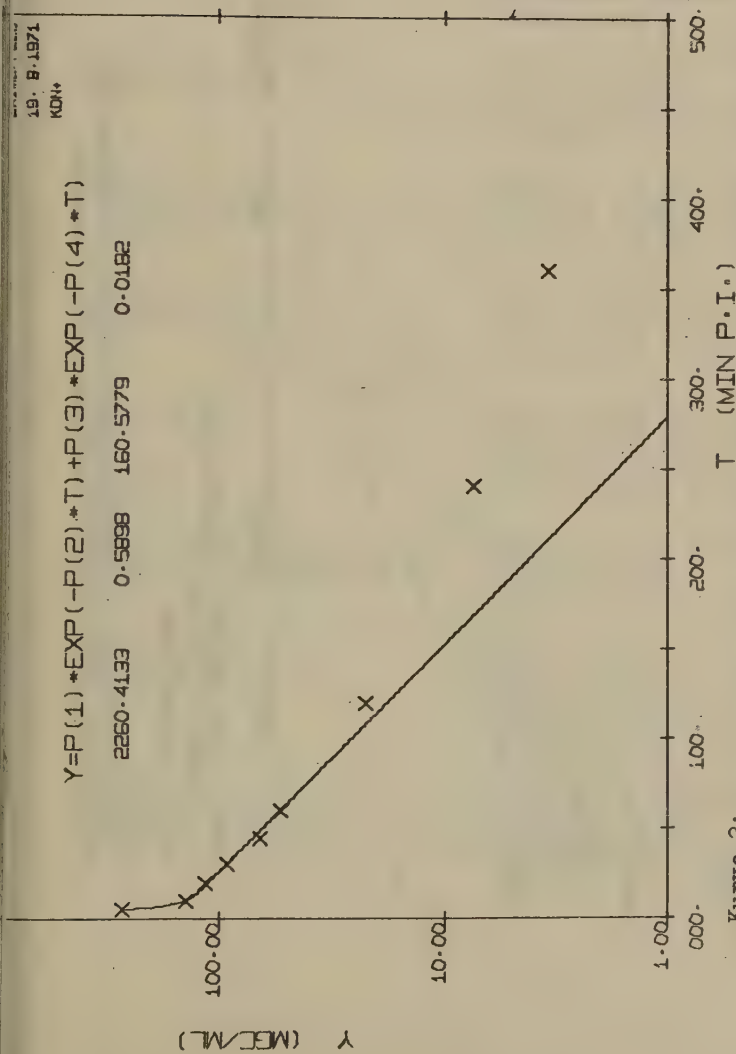
Kumulative Ausscheidung von AMPICILLIN während einer Sammelperiode von 480 Minuten nach einer Kurzinfusion von 5 Gramm innerhalb von 5 Minuten. Erläuterung siehe Abschnitt "Auswahl der Probanden und Technik".

Patient	Zeit der Gefäßunterbindung nach Inf.-Beginn in min	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Gesundes Gewebe (mcg/ml)	Erkranktes Gewebe (mcg/ml)	Grund der Nephrektomie bzw. Resektion von Nierengewebe
1. Br. Wilh.	10	70	74	5,5	3,85	Hypernephrom
2. Mei. Wer.	10	35	74	2,6	-	Nephrolithiasis
3. Fu. Emil	11	62	73	6,55	5,4	Hypernephrom
4. Har. Karl	12	66	65	7,2	-	Nephrolithiasis
5. No. Karl	21	65	67	10,5	-	Hypernephrom
6. Rü. Ernst	27	69	53	20,5	10,3	Hypernephrom
7. Ern. Her.	28	45	110	12,5	4,5	Hypernephrom
8. Her. Gertrud	37	33	65	112,5	-	Nephrolithiasis
9. Leh. Else	44	66	68	24,5	-	Hydronephrose
10. Rupp. Andr.	49	73	53	35,5	-	Hypernephrom
11. Pet. Gert.	52	48	62	5,15	-	Hydronephrose
12. Schä. H.	65	52	67	2,55	-	Hypernephrom
13. Beck. Hans	39	41	72	-	6,55	chron. Glomerulonephritis
14. Beck. Hans	103	"	"	-	6,55	"

Tabelle 6: Konzentration in Nierengewebe (mcg/g) nach einer Kurzinfusion von 5 Gramm AMPICILLIN innerhalb von 5 Minuten. Erläuterungen in den beiden Abschnitten "Gewebspiegeluntersuchungen".

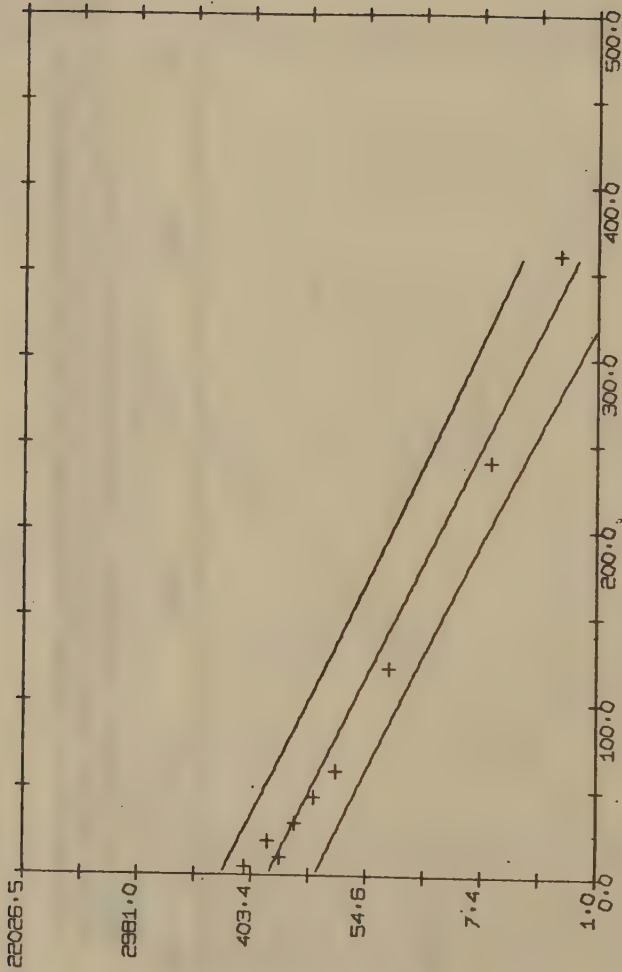


Kurve 1: Computer-Ausdruck der Serumspiegel-Kurve des Probanden Gei. Der Kurvenverlauf entspricht den Verhältnissen beim 2-Kompartiment-Modell (Erläuterung im Kapitel "Allgemeine Diskussion")



Kurve 2:
Computer-Ausdruck der Serumspiegel-Kurve des Probanden Wa. Der Kurvenverlauf entspricht den Verhältnissen beim 2-Kompartiment-Modell, die sich dem 1-Kompartiment-Modell nähern (Erläuterung im Kapitel "Allgemeine Diskussion").

7547, 21- 7-71



$Y = 304.742 \cdot \exp(-0.01503 \cdot X)$
 $R = -0.987, P < .001$
 $N = 9$ WERTEPAARE

Kurve 3:

Computer-Ausdruck der Serumspiegel-Kurve des Probanden Gei.
Dieser Kurve liegt das 1-Kompartiment-Modell zugrunde.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- Anderson K.,
Kennedy R.P., Florde J.J.,
Shulmann J.A., Petersdorf R.G. Effectiveness of Ampicillin
Against Gram-Negative Bacteria
The Journal Of The American
Medical Association 187/8
(1964) 555 - 561
- Auhagen E.,
Gloxhuber Ch., Hecht G.,
Knott Th., Otten H., Rauen-
busch E., Risse K.H., Schmidt
J., Scholtan W., Walter A.M. Ampicillin-Binotal, ein Breit-
spektrum-Penicillin
Arzneimittel-Forschung 12
(1962) 791 - 801
- Axline S.G.,
Yaffe S.J., Simon H.J. Clinical Pharmacology of
Antimicrobial Agents in
Premature Infants
J. New Drugs 2, 4 (1965) 249
- Barber M.,
Waterworth P.M. Ant bacterial Activity of the
Penicillins
British Medical Journal
1 (1962) 1159 - 1164
- Brumfitt W.,
Percival A., Williams J.D. Probleme in the Treatment of
Urinary Tract Infection
British Journal of Clinical
Practice 18 (1964) 503 - 509
- Crone-Münzebrock A.,
Nabert-Bock G. Gewerbspiegel-Untersuchungen
bei klinischer Therapie mit
hohen Gaben von Penicillin G
Med. Welt 13 (1964) 700 - 706
- Fehrmann S. Betrachtung zur Biologie und
Interpretation des Wirkungs-
mechanismus der Antibiotika
Der Deutsche Apotheker
21. Jahrgang, Heft 3 (1969)
- Grant I.W.B.,
Douglas A.C., Murray W.D. Ampicillin in Chronic
Bronchitis
British Medical Journal
2 (1962) 482 - 483
- Hitzenberger G.,
Spitzky K.H. Pharmakokinetik von Penicillin
G bei konventioneller und
extrem hoher Dosierung
Arzneimittel-Forschung 14
(1962) 19 - 23
- Höffler D.,
Stegemann I., Scheler F. Ampicillin-Spiegel in Serum
und Harn bei eingeschränkter
Nierenfunktion
Deutsche Med. Wochenschrift
5 (1966) 206 - 210

- Hubmann R. Elimination von Antibiotika
und Sulfonamiden aus dem mensch-
lichen Organismus bei Niereninsuf-
fizienz und die therapeutischen
Konsequenzen
International J. clin.Pharmacol.
2, 2 (1969) 154 - 164
- Kierfeld G.,
Kierfeld E. Die hochdosierte Carbenicillin-
Behandlung urologischer Infekte
Die Medizin.Welt, 21 (1970)
1820 - 1824
- Langebartels F.H. Pharmakokinetische Untersuchungen
mit hochdosierten Dosen von
Carbenicillin und Oxacillin
Dissertation, Gießen, 1972
- Lindner A.,
Rudas B., Spitzzy K.H. Die Konzentration verschiedener
Penicilline (G, V, MV und Celbenin)
im Blut und Wundgewebe
Arzneimittel-Forschung, 12
(1962) 170 - 174
- Naumann P. Ampicillin - Antibakterielle
Aktivität und Wirkstoffkonzent-
ration in vivo
Arzneimittel-Forschung, 10
(1962) 984 - 992
- Reubi F.,
Vorburger C. Blutspiegel, Ausscheidung und
Dosierung von Ampicillin
bei Nierenkranken
Klinische Wochenschrift 48/1
(1970) 43 - 50
- Rohwedder H.J.,
Wagner Th. Beiträge zum Problem der Pharma-
kokinetik bei Kindern, dargestellt
am Beispiel der renalen Elimini-
nation von AMPICILLIN
Monatsschrift für Kinderheilkunde
4 (1968) 126 - 130
- Rolinson G.N.,
Stevens S. Microbiological Studies on a
New Broad-Spectrum Penicillin
"Penbritin"
British Medical Journal, 2
(1961) 191 - 196
- Ross S.,
Lovrien E.W., Zaremba
E.A., Bourgeois L.,
Puig J.R. Alpha-Aminobenzyl-Penicillin-
New Broad Spectrum Antibiotic
Journal Association American
Medical 182 (1962) 238 - 242

- Scholtan W.,
Schmid J. Die Bindung der Penicillin an
Eiweißkörper des Serums und
des Gewebes
Arzneimittel-Forschung 12
(1962) 741 - 750
- Simon C.,
Bontemps M., Wiese K.,
Schewior-Roland R. Zur Ampicillin-Therapie des
Keuchhustens
Deutsche Med. Wochenschrift 47
(1969) 2435 - 2437
- Simon C.,
Vock B., Malercyk V. Zur Blutspiegelkinetik bei hoch-
dosierter parenteraler Penicillin
G-Therapie
Deutsche Med. Wochenschrift 35
(1971) 1393 - 1398
- Simon H.J. Clinical Pharmacology of Antimicro-
bials in Premature Infants
Vth International Congress of
Chemotherapy, Vol. III. Ed.:
Spitzky K.H. ua. Wien: Wiener
Medizinische Akademie Q 197
(1967) 59 - 64
- Smahel O.,
Schueck O., Dvaracek K. Distribution, Volume, Plasma
and Renal Clearance of Penicillin G
Review of Czechoslovak medicine,
Praha, 12, 73 (1966)
- Stille W. Hochdosierte Ampicillin-Therapie
Die Medizin. Welt 18 (1967)
1111 - 1114
- Sutherland R.,
Rolinson G.N. Activity of Ampicillin in vitro
compared with other Antibiotics
Journal of clinical Pathology,
17 (1964)
- Trafford J.A.P.,
Lillicrap D.A., Houston
J.C., Maclaren D.M.,
Barnes R.D.S., Knox R. Ampicillin, a Broad-Spectrum
Penicillin
The Lancet 1 (1962) 987 - 990
- Walter/Heilmeyer Antibiotika-Fibel, 3. Auflage
Georg Thieme Verlag Stuttgart
(1969) 198 - 215
- Wirth K. Die antibiotische Therapie schwerer
bakterieller Krankheiten der in-
neren Medizin (Sepsis, Meningitis,
Endokarditis)
Deutsches Medizinisches Journal
23/4 (1972)

Für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung während der Niederschrift dieser Arbeit danke ich Herrn Professor Dr. med. H.J. Dengler. Ebenfalls zu Dank verpflichtet weiß ich mich gegenüber Herrn Privat-Dozent Dr. med. K. Wirth, der mich während unserer monatelangen Zusammenarbeit beriet und, wenn es nötig war, ermunterte. Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Professor Dr. med. Rothauge, Herrn Professor Dr. med. Voss und den Assistenten der Urologischen Abteilung für ihre Hilfsbereitschaft.

Lebenslauf

Als Sohn des Spenglers und Installateurs Josef Träger und seiner Ehefrau Marie, geb. Sendler, wurde ich am 8. Januar 1939 in Liebauthal (Kreis Falkenau) geboren. Nach der Umsiedlung im Frühjahr 1946 nach Krofdorf-Gleiburg (Kreis Wetzlar) besuchte ich von 1946 bis 1950 die hiesige Volksschule und wechselte danach zum Alten Realgymnasium Gießen über. Nach fünfjährigem Besuch dieser Schule absolvierte ich eine dreijährige Schriftsetzerlehre, die ich mit der Gehilfenprüfung abschloß.

Vom Frühjahr 1959 an bereitete ich mich durch Kurse am Abendgymnasium Gießen auf das Abitur vor und legte die Reifeprüfung im März 1962 an der Liebigschule Gießen ab. Im SS 1962 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität und legte hier nach dem WS 1962/63 das Vorphysikum ab. 1964 unterbrach ich das Studium und ging als Redaktions-Volontär zur "Augsburger Allgemeinen Zeitung", wo ich anschließend als Redakteur beschäftigt war. Im WS 1967/68 immatrikulierte ich mich erneut in Gießen, um das Medizinstudium fortzusetzen.

Nach dem SS 1968 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, nach dem SS 1971 das medizinische Staatsexamen. Vom März bis Juli 1972 war ich als Medizinal-Assistent an der Medizinischen Poliklinik in Gießen. Seit 1. Dezember 1972 setze ich meine Medizinal-Assistenten-Zeit im Evangelischen Krankenhaus Lippstadt fort.

Als Sohn des Spenglers und Installateurs Josef Trüger
und seiner Ehefrau Maria, geb. Gendler, wurde ich am
8. Januar 1919 in Lohr (Kreis Volkman) geboren.
Nach der Umstellung im Frühjahr 1926 nach Lohr-Lohr-
dorf (Kreis Weizel) besuchte ich von 1926 bis 1930 die
elementare Schule über. Nach fünfjährigem Besuch dieser
Schule absolvierte ich eine zweijährige Heilanstalt-
lehre, die ich mit der Heilprüfung abschloß.
Von Frühjahr 1932 an beteiligte ich mich durch Kurse an
Abendgymnasien Lohr und der Heilprüfung Lohr ab.
Im Jahr 1932 begann ich mit dem Studium der Gesundheits-
an der Heilanstalt-Lohr-Lohr und legte hier nach dem
12. 1932/33 das Vorprüfungs ab. 1933 absolvierte ich das
Studium und ging als Heilanstalt-Vorbereiter zur "Hochschule
Allgemeiner Heilung", wo ich anschließend als Heilanstalt
beschäftigt war. Im Jahr 1934/35 bestand ich die
Kunst in Lohr, an der Heilanstalt Lohr-Lohr.
Nach dem 12. 1935 bestand ich die Heilprüfung nach
dem 12. 1937 das Heilanstalt-Studium. Von 1937 bis
Juli 1938 war ich als Heilanstalt-Anwender an der Heil-
anstalt Poliklinik in Lohr. Seit 1. Dezember 1938 war
ich keine Heilanstalt-Anwender-Lehrer in Lohr-Lohr.
Erkrankung: Lohr-Lohr.

